

ООО «Инновационные фармакологические разработки» («Ифар»),  
634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4,  
leonov\_k90@mail.ru, victor\_pavlovsky@mail.ru

## СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, АФФИНИТЕТ К БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ НОВОГО НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА

**Ключевые слова:** синтез, анальгетическая активность, аффинитет, центральные бензодиазепиновые и TSPO рецепторы, 1,4-бензодиазепин.

1,4-Бензодиазепины завоевали большую популярность в ряду современных медицинских препаратов благодаря проявлению высокой анксиолитической, седативной, гипнотической, противосудорожной активности и низкой токсичности [1]. Также производные 1,4-бензодиазепина являются лигандами холецистокининовых [2] и брадикининовых рецепторов [3–5] и проявляют анорексигенное и анальгетическое действие [6].

На основе молекулярного дизайна спрогнозирован и разработан метод синтеза нового неопиоидного анальгетика на основе 1,4-бензодиазепина, не проявляющего психотропных свойств.

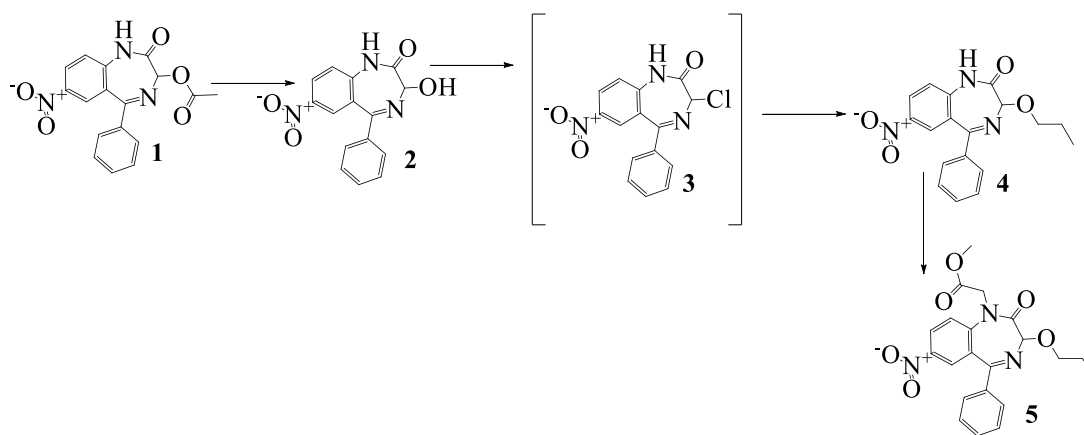


Рисунок. Схема синтеза нового анальгетика

Чистоту синтезированного соединения определяли методом потенциометрического титрования, количественное содержание посторонних примесей – методом ВЭЖХ/УФ.

Установлено, что соединение **5** не обладает аффинитетом к центральным бензодиазепиновым и TSPO рецепторам  $K_i > 10000$  nM.

Анальгетическая активность соединения **5** по методу «уксуснокислых корчей» составляет  $ED_{50} = 0,047 \pm 0,005$  мг/кг, при низкой токсичности  $LD_{50} > 2\,000$  мг/кг. Для сравнения  $ED_{50}$  диклофенака натрия – 10,0 мг/кг, трамадола – 10-25 мг/кг, фентанила (сильнейшего опиоида) – 0,1 мг/кг.

Вероятный механизм действия: антагонист  $B_1$  и  $B_2$  рецепторов брадикинина – одного из важнейших медиаторов боли и воспаления.

Таким образом, нами создано инновационное соединение – высокоактивный анальгетик нового типа с низкой токсичностью, неопиоидного типа действия и не проявляющий психотропных свойств в дозах до 2 000 мг/кг с высоким терапевтическим индексом  $ED_{50}/LD_{50} > 40\,000$ . В настоящее время новый анальгетик проходит доклинические испытания на базе ООО «Ифар» (г. Томск).

#### Список литературы

1. Barnard E. A., Skolnick P., Olsen R. W. et al. // Pharmacol. Rev. 1998. Vol. 50. P. 291–312.
2. Evans B. E., Bock M. G., Rittle K. E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. Vol. 83. P. 4918–4922.
3. Wood M. R.; Kim J. J.; W. Han W. et al. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 1803–1806.
4. Dziadulewicz E. K., Brown M. C., Dunstan A. R et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. Vol. 9. P. 463–468.
5. Pavlovsky V. I., Tsymbalyuk O. V., Martynyuk V. S. et al. // Neurophysiology. 2013. Vol. 45. P. 427–432.
6. Павловский В. И., Ушаков И. Ю., Кабанова Т. А. и др. // Хим-фарм журн. 2015. Т. 49, № 9. С. 22–27.

УДК 547.85

Д. Н. Ляпустин, Е. Н. Уломский,  
В. Л. Русинов

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,  
lyapustin.danil@yandex.ru

### 4,7-ДИГИДРО-6-НИТРОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНЫ: МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\*

**Ключевые слова:** мультикомпонентные реакции, нитросинтоны, механизм реакции, азолазины.